

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-144421
 (43)Date of publication of application : 20.05.2003

(51)Int.CI.

A61B 5/145
G01N 21/35

(21)Application number : 2001-350746

(71)Applicant : MATSUSHITA ELECTRIC WORKS LTD

(22)Date of filing : 15.11.2001

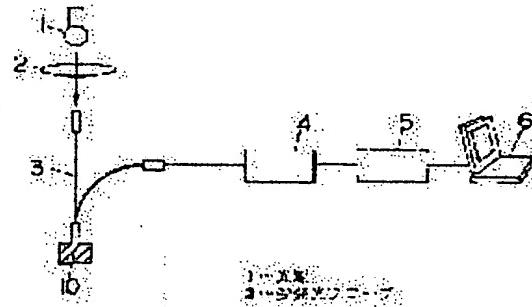
(72)Inventor : MARUO KATSUHIKO
TSURUKI MITSUHIRO

(54) METHOD AND DEVICE FOR DETERMINING BIOPARTICLE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method of determining bioparticle concentration in the skin tissue of a human being or organism with large individual difference or determining the characteristic value with the component concentration as the substitute characteristic without preparing a measuring expression for every individual or every measuring part.

SOLUTION: The near infrared spectrum of the skin is measured. The measured near infrared spectrum is substituted in the measuring expression for operation. Regarding quantitative analysis for determining objective bioparticle concentration, a plurality of measuring expressions corresponding to the skin characteristics from which the near infrared spectrum is measured, are prepared. The method has at least a step of measuring the near infrared spectrum of the skin, a step of classifying the skin characteristics, a step of selecting the measuring expression corresponding to the classified skin characteristics, and a step of substituting the measured near infrared spectrum in the selected measuring expression for operation to determine the objective bioparticle concentration.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-144421

(P2003-144421A)

(43)公開日 平成15年5月20日 (2003.5.20)

(51)Int.Cl.⁷
A 61 B 5/145
G 01 N 21/35

識別記号

F I
G 01 N 21/35
A 61 B 5/14

テマコード(参考)
Z 2 G 05 9
3 1 0 4 C 03 8

審査請求 未請求 請求項の数13 O.L (全14頁)

(21)出願番号 特願2001-350746(P2001-350746)

(22)出願日 平成13年11月15日 (2001.11.15)

(71)出願人 000005832
松下電工株式会社
大阪府門真市大字門真1048番地

(72)発明者 丸尾 勝彦
大阪府門真市大字門真1048番地松下電工株式会社内

(72)発明者 鶴来 充啓
大阪府門真市大字門真1048番地松下電工株式会社内

(74)代理人 100087767
弁理士 西川 惠清 (外1名)

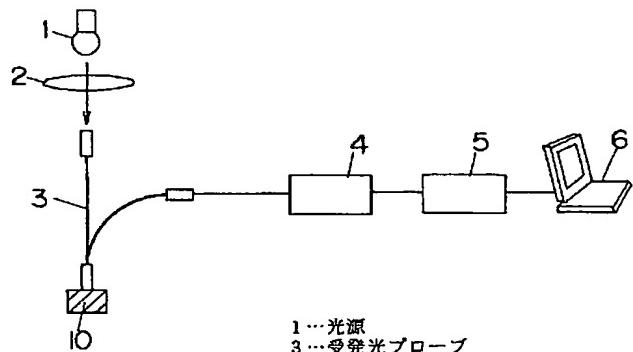
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 生体成分の定量方法及び定量装置

(57)【要約】

【課題】 個体差が大きい人間や生物の皮膚組織における生体成分濃度の定量、あるいはその成分濃度を代用特性とした特性値の定量を、個体毎、あるいは測定部分毎に検量式を作成することなく定量する方法を提供する。

【解決手段】 皮膚の近赤外スペクトルを測定する。測定した近赤外スペクトルを検量式に代入演算する。目的とする生体成分濃度を定量する定量分析に関する。あらかじめ近赤外スペクトルを測定する皮膚性状に対応する検量式を複数準備する。少なくとも、皮膚の近赤外スペクトルを測定する段階、皮膚性状を分類する段階、分類した皮膚性状に対応する検量式を選択する段階、測定した前記近赤外スペクトルを選択された前記検量式に代入演算し、目的とする生体成分濃度を定量する段階を有する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 皮膚の近赤外スペクトルを測定し、測定した近赤外スペクトルを検量式に代入演算し、目的とする生体成分濃度を定量する定量分析において、あらかじめ近赤外スペクトルを測定する皮膚性状に対応する検量式を複数準備し、少なくとも、皮膚の近赤外スペクトルを測定する段階、皮膚性状を分類する段階、分類した皮膚性状に対応する検量式を選択する段階、測定した前記近赤外スペクトルを選択された前記検量式に代入演算し、目的とする生体成分濃度を定量する段階を有することを特徴とする生体成分の定量方法。

【請求項2】 前記皮膚性状の分類を行うに際して、近赤外スペクトルを測定する皮膚の皮膚厚さを指標として皮膚性状の分類を行うことを特徴とする請求項1記載の生体成分の定量方法。

【請求項3】 前記皮膚性状の分類を行うに際して、近赤外スペクトルを測定した皮膚の近赤外スペクトルの形状により皮膚性状の分類を行うことを特徴とする請求項1記載の生体成分の定量方法。

【請求項4】 近赤外スペクトルを測定した皮膚の近赤外スペクトルの形状により皮膚性状の分類を行う手法として統計的手法を用いることを特徴とする請求項3記載の生体成分の定量方法。

【請求項5】 統計的手法が主成分分析であることを特徴とする請求項4記載の生体成分の定量方法。

【請求項6】 近赤外スペクトルを測定した皮膚の近赤外スペクトルの形状を実際の皮膚厚さの代用特性として行うことを特徴とする請求項1乃至5のいずれか記載の生体成分の定量方法。

【請求項7】 近赤外スペクトルを測定した皮膚の近赤外スペクトルの形状を実際の皮膚厚さの代用特性として行う手法として、皮下脂肪の特異吸収波長である1700～1800nmの波長範囲から少なくとも一つの波長を選択し、その吸光度から皮膚性状の分類を行うことを特徴とする請求項6記載の生体成分の定量方法。

【請求項8】 前記近赤外スペクトルを測定する皮膚の皮膚厚さを指標として皮膚性状の分類を行うにあたって、超音波を利用して皮膚厚さを実測して皮膚性状の分類を行うことを特徴とする請求項2記載の生体成分の定量方法。

【請求項9】 前記近赤外スペクトルを測定する皮膚の皮膚厚さを指標として皮膚性状の分類を行うにあたって、光コヒーレンストモグラフィを利用して皮膚厚さを実測して皮膚性状の分類を行うことを特徴とする請求項2記載の生体成分の定量方法。

【請求項10】 皮膚の近赤外スペクトルを測定し、測定した近赤外スペクトルを検量式に代入演算し、目的とする生体成分濃度を定量する定量分析において、あらかじめ近赤外スペクトルを測定する皮膚性状に対応する検量式を複数準備し、少なくとも、皮膚の近赤外スペクト

ルを測定し皮膚性状を分類する段階、分類した皮膚性状に対応する測定条件を設定する段階、分類した皮膚性状に対応する検量式を選択する段階、分類した皮膚性状に対応する測定条件を設定する段階、設定した測定条件で皮膚の近赤外スペクトルを測定する段階、測定した前記近赤外スペクトルを選択された前記検量式に代入演算し、目的とする生体成分濃度を定量する段階を有することを特徴とする生体成分の定量方法。

【請求項11】 定量を目的とする生体成分がグルコースであることを特徴とする請求項1乃至10のいずれか記載の生体成分の定量方法。

【請求項12】 受発光間隔を2mm以下に設定した受発光プローブと、前記受発光プローブに近赤外光を供給する光源と、前記受発光プローブからのスペクトル光を受光する受光手段と、前記近赤外光を分光する分光手段と、前記受光手段からの信号を用い生体成分の定量を行う演算手段、皮膚性状に対応する検量式を複数記憶させる記憶手段からなる生体成分の定量装置であり、生体成分の定量する際に、少なくとも、前記受発光プローブを皮膚表面に当接させ近赤外スペクトルを測定する段階、前記受発光プローブを当接させた部分の皮膚性状を分類する段階、分類した皮膚性状に対応する検量式を選択する段階、測定した前記近赤外スペクトルを選択された前記検量式に代入演算し、目的とする生体成分濃度を定量する段階を経て目的とする生体成分濃度を定量することを特徴とする生体成分の定量装置。

【請求項13】 受発光間隔を2mm以下に設定した受発光プローブと、前記受発光間隔を選択できる受発光間隔選択手段と、前記受発光プローブに近赤外光を供給する光源と、前記受発光プローブからのスペクトル光を受光する受光手段と、前記近赤外光を分光する分光手段と、前記受光手段からの信号を用い生体成分の定量を行う演算手段、皮膚性状に対応する検量式を複数記憶させる記憶手段からなる生体成分の定量装置であり、生体成分の定量する際に、少なくとも前記受発光プローブを皮膚表面に当接させ近赤外スペクトルを測定する段階、前記受発光プローブを当接させた部分の皮膚性状を分類する段階、分類した皮膚性状に対応する前記プローブの受発光間隔を選択する段階、分類した皮膚性状と受発光間隔に対応する検量式を選択する段階、設定した受発光間隔のプローブを皮膚表面に当接させ近赤外スペクトルを測定する段階、測定した前記近赤外スペクトルを選択された前記検量式に代入演算し、目的とする生体成分濃度を定量することを特徴とする生体成分の定量装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は生体成分を定量する方法および装置に関するものであり、特に、近赤外領域における光の吸収を利用した分光分析方法および装置に

に関するものである。さらには、生体組織中あるいは体液中の化学成分を分光分析する分光分析方法および装置に関するものである。具体的な応用例としては、皮膚組織中のグルコース濃度の定量分析を行うことにより血糖値測定を行うための装置に応用されるものである。

【0002】

【従来の技術】分光分析装置の従来例として回折格子を用いた分光分析装置を示す。本従来例は生体組織中のグルコース濃度の定量分析を行うもので、本出願人が特願平10-308817号「グルコース濃度の定量方法及びその装置」として出願したものであり、その概略図を図1に示す。

【0003】このグルコース濃度の定量装置は、ハログンランプからなる光源1と、光源1からの光を集光する集光レンズ2と、集光レンズ2を通過した光を被測定物10に照射すると共に被測定物10を透過あるいは拡散反射した光を受光するための受発光プローブ3と、受光後の光を分光する回折格子を収めた回折格子ユニット4、前記回折格子ユニット4で分光された光を検出するためのInGaAsアレイ型受光素子ユニット5、前記InGaAsアレイ型受光素子ユニット5で得られた信号をもとにグルコース濃度を演算する演算ユニット6とから構成されている。

【0004】実際の動作を図1に基づいて説明すると、スペクトル測定に際して前記光源1からの光が前記受発光プローブ3を経由してセラミック板などの標準板を照射すると共に標準板を反射した光(参照信号)が受光される。続いて、接触位置を一定化するための位置決め治具を用い、前記受発光プローブ3の測定端部と皮膚表面の接触圧力を9.8~49kPa(100~500g/cm²)に設定して当接させ、同様にして、皮膚組織内を透過あるいは拡散反射した光(生体信号)が受光される。そして、得られた参照信号と生体信号をもとに前記演算ユニット6よりグルコース濃度が演算される。

【0005】グルコース濃度の定量には予め作成した検量式が用いられる。この検量式の作成には通常、多変量解析によるスペクトル解析手法が用いられ、標準手段で定量されたグルコース濃度を目的変量に、前記分光分析装置による測定で得た生体組織スペクトルを説明変数として多変量解析が行われる。多変量解析手段としては、重回帰分析、PLS回帰分析、ニューラルネットワーク等の解析手段が用いられている。

【0006】皮膚に当接させ近赤外スペクトルを測定する受発光プローブ3の受発光間隔、すなわち、受発光プローブ3に設けた発光ファイバー7と受光ファイバー8の間隔Lは2mm以下に設定されている。人間に含む生物の皮膚組織は通常、図2に示すように角質層を含む表皮層12、真皮層13、皮下組織層14の3層から形成されている。尚、表皮層12の厚みは約0.2~0.4mm、真皮層13の厚みは約0.5~2mm、皮下組織

層14の厚みは約1~3mmである。真皮層13は毛細血管等が発達しており、血中グルコースに応じた物質移動が速やかに起こり、血中グルコース濃度(血糖値)に対して真皮層13(真皮組織)中のグルコース濃度は追随して変化すると考えられている。皮下組織層14は脂肪組織が中心であり、水溶性のグルコースは皮下組織層14(皮下組織)中に均一に存在しにくい。

【0007】従って、血中グルコース濃度(血糖値)を精度よく測定するには、真皮層13の近赤外スペクトルを選択的に測定する必要がある。我々は、真皮層13の近赤外スペクトルを選択的に測定する手法として、2mm以下に受発光間隔を設定した受発光プローブ3を用いる方法を用いた。

【0008】この方法は図2に示すように、受発光プローブ3の発光ファイバー7から照射された近赤外光が皮膚組織中を透過、拡散し、後方散乱した光が受発光プローブ3の受光ファイバー8に到達する特性を利用したものである。受光ファイバー8に到達する近赤外光の経路Aは、図2に示したU字型の経路Aをとると考えられ、その経路の皮膚組織への到達深さは受発光間隔により変化する。従って、前記受発光プローブ3の受発光間隔を適切に設定することにより、相構造である皮膚組織の真皮層13の近赤外スペクトルを選択的に測定することが可能となるのである。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】従来の技術で示した真皮層13(真皮組織)の近赤外スペクトルを選択的に測定する手法のみならず、公知になっている光学的に生体成分濃度を定量分析する手法は、個体差が大きい人間や生物の皮膚組織中の生体成分濃度を測定する場合に、通常、生体成分の定量を行う個体毎、あるいは測定部分毎に検量式を作成して定量分析が行われている。

【0010】しかしながら、個体毎、あるいは測定部分毎に検量式を作成する場合、測定対象である人や生物を長時間拘束し近赤外スペクトルおよび実測したデータを多変量解析することで検量式を作成する必要があり、測定対象の人や生物の負担が大きい。さらに、測定者にも検量のための式を作成する等の複雑な作業が必要となり、負担が大きい。

【0011】そこで、個体差が大きい人間や生物の皮膚組織における生体成分濃度の定量、あるいはその成分濃度を代用特性とした特性値の定量を、個体毎、あるいは測定部分毎に検量式を作成することなく定量する方法あるいは定量装置を提供することが本発明の課題である。

【0012】また、個体差を考慮する際に、その個体の属性を判断し最適な測定条件や検量式を選択することで測定精度を向上させることも本発明の課題である。

【0013】

【課題を解決するための手段】本発明の請求項1に係る生体成分の定量方法は、皮膚の近赤外スペクトルを測定

し、測定した近赤外スペクトルを検量式に代入演算し、目的とする生体成分濃度を定量する定量分析において、あらかじめ近赤外スペクトルを測定する皮膚性状に対応する検量式を複数準備し、少なくとも、皮膚の近赤外スペクトルを測定する段階、皮膚性状を分類する段階、分類した皮膚性状に対応する検量式を選択する段階、測定した前記近赤外スペクトルを選択された前記検量式に代入演算し、目的とする生体成分濃度を定量する段階を有することを特徴とするものである。

【0014】また、本発明の請求項2に係る生体成分の定量方法は、請求項1に加えて、前記皮膚性状の分類を行うに際して、近赤外スペクトルを測定する皮膚の皮膚厚さを指標として皮膚性状の分類を行うことを特徴とするものである。

【0015】また、本発明の請求項3に係る生体成分の定量方法は、請求項1に加えて、前記皮膚性状の分類を行うに際して、近赤外スペクトルを測定した皮膚の近赤外スペクトルの形状により皮膚性状の分類を行うことを特徴とするものである。

【0016】また、本発明の請求項4に係る生体成分の定量方法は、請求項3に加えて、近赤外スペクトルを測定した皮膚の近赤外スペクトルの形状により皮膚性状の分類を行う手法として統計的手法を用いることを特徴とするものである。

【0017】また、本発明の請求項5に係る生体成分の定量方法は、請求項4に加えて、統計的手法が主成分分析であることを特徴とするものである。

【0018】また、本発明の請求項6に係る生体成分の定量方法は、請求項1乃至5のいずれかに加えて、近赤外スペクトルを測定した皮膚の近赤外スペクトルの形状を実際の皮膚厚さの代用特性として行うことを特徴とするものである。

【0019】また、本発明の請求項7に係る生体成分の定量方法は、請求項6に加えて、近赤外スペクトルを測定した皮膚の近赤外スペクトルの形状を実際の皮膚厚さの代用特性として行う手法として、皮下脂肪の特異吸収波長である1700～1800nmの波長範囲から少なくとも一つの波長を選択し、その吸光度から皮膚性状の分類を行うことを特徴とするものである。

【0020】また、本発明の請求項8に係る生体成分の定量方法は、請求項2に加えて、前記近赤外スペクトルを測定する皮膚の皮膚厚さを指標として皮膚性状の分類を行うにあたって、超音波を利用して皮膚厚さを実測して皮膚性状の分類を行うことを特徴とするものである。

【0021】また、本発明の請求項9に係る生体成分の定量方法は、請求項2に加えて、前記近赤外スペクトルを測定する皮膚の皮膚厚さを指標として皮膚性状の分類を行うにあたって、光コヒーレンストモグラフィを利用して皮膚厚さを実測して皮膚性状の分類を行うことを特徴とするものである。

【0022】本発明の請求項10に係る生体成分の定量方法は、皮膚の近赤外スペクトルを測定し、測定した近赤外スペクトルを検量式に代入演算し、目的とする生体成分濃度を定量する定量分析において、あらかじめ近赤外スペクトルを測定する皮膚性状に対応する検量式を複数準備し、少なくとも、皮膚の近赤外スペクトルを測定し皮膚性状を分類する段階、分類した皮膚性状に対応する測定条件を設定する段階、分類した皮膚性状に対応する検量式を選択する段階、分類した皮膚性状に対応する測定条件を設定する段階、設定した測定条件で皮膚の近赤外スペクトルを測定する段階、測定した前記近赤外スペクトルを選択された前記検量式に代入演算し、目的とする生体成分濃度を定量する段階を有することを特徴とするものである。

【0023】また、本発明の請求項11に係る生体成分の定量方法は、請求項1乃至10のいずれかに加えて、定量を目的とする生体成分がグルコースであることを特徴とするものである。

【0024】本発明の請求項12に係る生体成分の定量装置は、受発光間隔を2mm以下に設定した受発光プローブ3と、前記受発光プローブ3に近赤外光を供給する光源1と、前記受発光プローブ3で受光された近赤外光を分光する分光手段と、前記分光手段で分光されたスペクトル光を受光する受光手段と、前記受光手段からの信号を用い生体成分の定量を行う演算手段、皮膚性状に対応する検量式を複数記憶させる記憶手段からなる生体成分の定量装置であり、生体成分の定量する際に、少なくとも、前記受発光プローブを皮膚表面に当接させ近赤外スペクトルを測定する段階、前記受発光プローブを当接させた部分の皮膚性状を分類する段階、分類した皮膚性状に対応する検量式を選択する段階、測定した前記近赤外スペクトルを選択された前記検量式に代入演算し、目的とする生体成分濃度を定量する段階を経て目的とする生体成分濃度を定量することを特徴とするものである。

【0025】本発明の請求項13に係る生体成分の定量装置は、受発光間隔を2mm以下に設定した受発光プローブ3と、前記受発光間隔を選択できる受発光間隔選択手段と、前記受発光プローブに近赤外光を供給する光源1と、前記受発光プローブ3で受光された近赤外光を分光する分光手段と、前記分光手段で分光されたスペクトル光を受光する受光手段と、前記受光手段からの信号を用い生体成分の定量を行う演算手段、皮膚性状に対応する検量式を複数記憶させる記憶手段からなる生体成分の定量装置であり、生体成分の定量する際に、少なくとも、前記受発光プローブを皮膚表面に当接させ近赤外スペクトルを測定する段階、前記受発光プローブを当接させた部分の皮膚性状を分類する段階、分類した皮膚性状に対応する前記プローブの受発光間隔を選択する段階、分類した皮膚性状と受発光間隔に対応する検量式を選択する段階、設定した受発光間隔のプローブを皮膚表面に

当接させ近赤外スペクトルを測定する段階、測定した前記近赤外スペクトルを選択された前記検量式に代入演算し、目的とする生体成分濃度を定量する段階を経て目的とする生体成分濃度を定量することを特徴とするものである。

【0026】

【発明の実施の形態】以下に本発明の具体的な実施の形態を示す。

【0027】本発明の生体成分の定量装置は、外観上、図1に示す従来のものと同様に形成されるものであって、ハロゲンランプ等からなる光源1と、光源1からの光を集光するための集光レンズ2と、集光レンズ2を通過した光を被測定物10に照射すると共に被測定物10を透過あるいは拡散反射した光を受光するための受発光プローブ3と、受光後の光を分光する回折格子を収めた回折格子ユニット4、前記回折格子ユニット4で分光された光(スペクトル光)を検出するためのInGaAsアレイ型受光素子ユニット5、前記InGaAsアレイ型受光素子ユニット5で得られた信号をもとにグルコース濃度を演算するノート型パソコンコンピュータ等の演算ユニット6とから構成されている。すなわち、上記の回折格子ユニット4が受発光プローブ3で受光された近赤外光を分光する分光手段として、上記のInGaAsアレイ型受光素子ユニット5が分光手段で分光されたスペクトル光を受光する受光手段として、上記の演算ユニット6が受光手段からの信号を用い生体成分の定量を行う演算手段及び皮膚性状に対応する検量式を複数記憶させる記憶手段として、それぞれ形成されている。そして、上記の演算ユニット6を使用することにより、皮膚性状を判断して分類する段階、分類した皮膚性状に対応する検量式を選択する段階、測定した前記近赤外スペクトルを選択された前記検量式に代入演算し、目的とする生体成分濃度を定量する段階がそれぞれ行なわれるものである。

【0028】また、皮膚に当接させ近赤外スペクトルを測定する受発光プローブ3は上記と同様に形成されるものであって、受発光プローブ3の受発光間隔L、すなわち、受発光プローブ3に設けた発光ファイバー7と受光ファイバー8の間隔Lは2mm以下に設定されている。

【0029】また、図15に示す他の受発光プローブ3は、中心の受光ファイバー8の同心円状に受発光間距離(受発光間隔L1)300μmに複数本(6本)の発光ファイバー7aと受発光間距離(受発光間隔L2)65

$$\text{グルコース濃度} = \sum a_i \cdot x_i + b$$

$$= a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + \dots + a_n \cdot x_n + b$$

a_n:波長nにおける回帰係数

x_n:波長nにおける吸光度

b:定数

で表される。したがって、この検量式の回帰係数によりグルコース濃度の定量に重要な波長が推定できる。図4

0μmに複数本(12本)の発光ファイバー7bを配置したものを用いた。受発光間距離300μmと650μmからの発光は切り替え手段により切り替えられるようになっている。この切り替え手段が受発光間隔を選択できる受発光間隔選択手段として形成されるものであって、具体的には、光源1からの光をコリメートレンズにより平行光とした後、ハーフミラーにより300μmと650μmの光ファイバー7a、7bへ1:2の割合で光量が分割されるように調整する。前記ハーフミラーで分割された光はそれぞれ集光ミラーや集光レンズで光ファイバー7a、7bの測定端と反対の端部に集光される。また、受発光間隔L1、L2の選択はこのハーフミラーと集光ミラーや集光レンズの間に配置した2つのメカニカルシャッターの開閉で行う。すなわち、300μmの受発光間隔L1を選択する時は300μm側のメカニカルシャッターを開き、650μm側を閉じる。また、650μmの受発光間隔L2を選択する時は650μm側のメカニカルシャッターを開き、300μm側を閉じる。尚、この受発光プローブ3においても上記の受発光間距離(受発光間隔L1、L2)は300μmや650μmに限定されるものではなく、上記と同様に2mm以下で皮膚性状(皮膚厚み)に応じて適宜に設定することができる。また、上記の受発光間隔Lは0、2mm以上に設定するのが好ましい。

【0030】一人の被験者(P1)から得られた皮膚(皮膚組織)の近赤外スペクトルを示すグラフを図3に、検量式の回帰係数を示すグラフを図4に示す。図3の近赤外スペクトルは図1の装置を用いて測定した。図4に示す検量式の回帰係数は経口でグルコース負荷を行い人為的に血糖値を変動させる実験を6回行い、実験で得られた皮膚の近赤外スペクトルと血液から測定した血糖値からなるデータを多変量解析することにより求めた。多変量解析はPLS回帰分析手法を用いている。また、解析に用いた近赤外スペクトルは微分処理あるいはMSC処理等の前処理をほどこさない生データを用いたが、これに限るものではない。被験者の性別は男、年齢は41才、健常人である。皮膚の近赤外スペクトルは左手前腕内側部で行い、測定を行った部分の皮膚厚さは表皮層12と真皮層13の厚さの合計は約1.5mmであった。皮膚厚さの測定はCORTEX社製(デンマーク)の超音波断層測定装置Dermascan CV er. 3を用いて行った。グルコース濃度、すなわち血糖値測定に用いられる検量式は

に検量線の回帰係数のグラフを示す。図4の回帰係数は1600nm付近に特徴的な正のピークを有することがわかる。代表的な生体成分の吸光スペクトルを図5に示す。図5に示されるようにグルコース分子が1600nm付近に他の生体成分に比較して特異な吸収を有するこ

とがわかる。このことから、上記実験で得られた検量式の回帰係数が生体皮膚組織中のグルコース分子の特異吸収を利用してグルコース濃度を定量していることがわかる。

【0031】上記の生体皮膚組織中グルコース濃度（血糖値）測定は上記従来例とほぼ同様であって、図6に示したような中心に配置した受光ファイバー8と、その受光ファイバー8を中心とする半径 $650\mu\text{m}$ の円周上に等間隔で配置した12本の発光ファイバー7からなる受発光プローブ3を皮膚面に $9.8 \sim 49\text{kPa}$ ($100 \sim 500\text{gf/cm}^2$)、好ましくは 29.4kPa (300gf/cm^2) の一定加重で当接させ、近赤外スペクトルを測定することで行う。光源1からの光は円周上に配置された12本の発光ファイバー7より照射され、皮膚組織を透過した光の一部が中心の受光ファイバー8で受光される。受光ファイバー8で受光される光の経路はU字型の経路Aをとっていると推定でき、皮膚組織への到達深さは受光ファイバー8と発光ファイバー7間の距離で決まる。

【0032】人間の皮膚組織構造は、角質層を含む表皮層（表皮組織）12、真皮層（真皮組織）13、皮下組織層（皮下組織）14の3層で構成される。真皮層13には毛細血管、リンパ、神経組織が発達している。皮下組織層14は主に脂肪組織で構成される。グルコースは水溶性のため脂肪組織中には存在しにくい。また、表皮層12には毛細血管が発達していないため、血液で輸送されるグルコースが到達しにくい。そのため、血糖値の測定を皮膚の近赤外スペクトル測定を行うためには、真皮層12の近赤外スペクトルを選択的に測定する必要がある。

【0033】実験に用いた受発光プローブ3は、受発光間隔 λ を $650\mu\text{m}$ に設定したもので、表皮層12と真皮層13をあわせた皮膚厚さが 1.5mm である前記被験者から作成した検量式である。ある個体に対して作成された検量式は、その個体に適切であっても、皮膚厚さ等の皮膚性状に個体差があるため、そのまま他の個体に適用できるとは限らない。従来の他研究において個人毎の検量線が使われたのはそのためである。しかしながら、個体差があっても定量を目的とする生体成分（上記実験ではグルコース）は個体によらず共通であることから、その生体成分の変動（上記実験ではグルコースの変動）を捉えた検量式を用いれば、ある程度一般化された検量式を作成できることが期待できる。本発明に用いた検量式の一つは図4に示すような回帰係数形状を有す

る。この回帰係数を持つ検量式は、定量を目的とするグルコース分子の特異吸収波長である 1600nm 付近の吸収を正のピークとして利用していることから、皮膚組織内のグルコース分子の変動を定量していることが期待できる。

【0034】次に、この検量式を用いて被験者（P1）の自身の血糖値変動を測定した結果を図7に示す。

【0035】同じ検量式を用いて他の4人の被験者（P2～P5）の血糖値変動を測定する実験を合わせて実施した。被験者（P1）で作成した検量式を用いて、他の4人の被験者（P2～P5）の血糖値変動を推定した場合の結果を図8に示す。また、この実験を行った被験者を含む被験者5名の属性を示す表を表1に示す。

【0036】

【表1】

| | 性別 | 年齢 | 健康状態 | 皮膚厚 |
|-----|----|----|------|-------------------------------|
| 被験者 | P1 | 男 | 41 | 良好 $1.3 \sim 1.5\text{mm}$ |
| | P2 | 男 | 37 | 良好 $1.2 \sim 1.4\text{mm}$ |
| | P3 | 男 | 47 | 良好 $0.9 \sim 1.0\text{mm}$ |
| | P4 | 男 | 27 | 良好 $1.0 \sim 1.1\text{mm}$ |
| | P5 | 男 | 35 | 良好 $0.8 \sim 0.9\text{mm}$ |

【0037】図7のグラフから、従来の技術と同様に、被験者（P1）から作成した検量式を用いて、同じ被験者（P1）の血糖値変動を推定する場合は相関係数0.9程度の良好な推定が可能であることがわかる。

【0038】次に、図8からわかるように、被験者（P1）で作成した検量式を用いて他の被験者の血糖値変動を推定した場合、被験者P2の血糖値変動については良好な測定が可能であるが、他の被験者P3、P4、P5についての血糖値測定は困難であることがわかった。図9に被験者（P1）で作成した検量式を用いて5名の被験者（P1～P5）の血糖値変動を推定した結果のグラフを示す。この場合の相関係数は0.69であった。

【0039】次に、被験者P2～P5の被験者についても同様な6回のグルコース負荷実験を実施し、被験者毎に検量式を作成した。被験者（P1）で作成した検量式を含む6個の検量式を用いて、5名の被験者相互に血糖値変動の推定を行った。この結果を表2に示す。

【0040】

【表2】

| | | 血糖値変動を予測するデータ | | | | |
|--------|----|---------------|----|----|----|----|
| | | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 |
| 検量式の種類 | P1 | ○ | ○ | × | △ | × |
| | P2 | ○ | ○ | ○ | × | × |
| | P3 | × | △ | ○ | ○ | ○ |
| | P4 | × | × | ○ | ○ | ○ |
| | P5 | × | × | × | × | × |

【0041】表2は作成した検量式に他の被験者毎のグルコース負荷実験で得られた近赤外スペクトルデータを代入し、血糖値変動を推定し、実測した血糖値と比較した結果をまとめたものである。この比較において相関係数（6回の当てはめの相関係数の平均値）が0.7以上の場合を○印、0.6以上0.7未満を△印、0.6未満を×印で示している。表2から分かるように、5名の被験者を用いたこの実験では、大きく2つの属性（A群およびB群）に分かれ、その群内においてお互いに作成した検量式で血糖値の変動が測定できることが判明した。

【0042】表2と表1の結果を比較すると2群は皮膚厚さで層別できると考えられ、被験者の属性を分類する指標の一つとして皮膚厚さがあることが分かる。表1の皮膚厚さを求めた超音波断層写真を図10に示す。皮膚厚さの値は、この断層写真より任意に選んだ3箇所の皮膚厚さ（表皮層と真皮層を合わせたもの）の平均値で算出した。

【0043】近赤外分光分析において精度よい検量式を作成するには、通常、多くのデータ蓄積をする必要がある。したがって、上記の血糖値測定においても検量式の作成には数日におよび被験者を拘束しデータ収集を行う必要があった。非侵襲的に、かつ、迅速に血糖値が測定できる近赤外線による定量手法の恩恵ははかり知れないが、そのための検量式作成に利用者の数日におよぶ拘束が必要とするのであれば、実用上の大きな問題と言わざるをえない。上記実験結果に示すように、我々は、利用者の個人毎で検量式を作成するのではなく、生体成分の測定対象である患者や被験者をある特性毎に分類し、分類した群に対応する検量式を前もって用意することで煩雑

な検量式の作成プロセスを必要としない生体成分の定量方法および装置を提供できることがわかった。また、その分類は、皮膚厚さが大きな要因であることがわかった。また、予め複数の検量式を用意し、分類した群毎に適切な検量式を用いることで測定精度の向上がはかれることがわかった。

【0044】被験者の属性を分類する指標としては皮膚厚さ以外に、皮膚の角質水分量、皮膚組織の水分濃度、皮膚組織の密度、皮膚の色、皮膚の表面粗さ、性別、年齢、人種を使用することができる。

【0045】上記説明では定量分析を行う生体成分として主にグルコースあるいは血糖値を記述しているが、本発明はこれに限らず、組織水分量、中性脂肪、コレステロール、HbA1c（糖化ヘモグロビン）、フルクトサミン、アルブミン、グロブリン、尿酸等の生体成分の定量分析に利用できる。また、これらを代用特性とする皮膚の健康度や皮膚年齢、老化度、皮膚の張力（張り）等の測定に利用できる。

【0046】

【実施例】一実施例1－

本実施例は超音波断層撮影装置を利用し、被験者の皮膚厚さを分類した実施例である。皮膚厚さの測定はCORTEX社製（デンマーク）の超音波断層測定装置Dermascan C Ver. 3を用いて行った。皮膚厚さの測定結果を図10に示す。

【0047】本実施例に用いた皮膚の近赤外スペクトルにより血糖値を推定するための装置は図1に示した装置とほぼ同様の装置を用いた。近赤外スペクトルから血糖値を推定するための演算手段では、表皮層と真皮層との合計の厚さが1.2mm以上の被験者の血糖値を推定す

る検量式と、1. 2 mm未満の被験者の血糖値を推定する検量式の2種類の検量式が準備されている。

$$\text{血糖値 (mg/dl)} = a_{1420} \cdot x_{1420} + a_{1423} \cdot x_{1423} + \dots$$

$$+ a_{1837} \cdot x_{1837} + a_{1840} \cdot x_{1840} + b$$

1. 2 mm未満の被験者の血糖値を推定する検量式は、

である。

【0049】また、表皮層と真皮層との合計の厚さが

$$\text{血糖値 (mg/dl)} = c_{1420} \cdot x_{1420} + c_{1423} \cdot x_{1423} + \dots$$

$$+ c_{1837} \cdot x_{1837} + c_{1840} \cdot x_{1840} + d$$

である。

【0050】尚、 a_n と c_n は波長 n における回帰係数、 x_n は波長 n における吸光度、 b と d は定数をそれぞれ示す。

【0051】皮膚の近赤外スペクトルによる血糖値の推定と、この測定値の測定精度を判断するための実測値の測定は以下の手順で行った。

① 超音波断層撮影装置を利用し、被験者の皮膚厚さを測定する。

【0052】皮膚厚さの測定は、近赤外スペクトルを測定する同一部位である左手の前腕内側で行った。

② 測定した皮膚厚さに基づいて、被験者の分類を行う。

③ 被験者の分類に応じた検量式を選択する。

④ 血糖値の実測を行う。

【0053】この段階は実際の測定では必要ないが、本実施例での測定精度を検証するために実施した。

⑤ 皮膚の近赤外スペクトルを測定する。

⑥ 測定した近赤外スペクトルを選択した検量式に代入し、血糖値を推定する。

【0054】上記手順は被験者が一人に固定される場合、2回目以降は皮膚厚さを測定する段階は省略し、分類された群の測定条件、検量式をそのまま用いてよい。

【0055】本実施例での血糖定量の結果として、皮膚厚さ1. 2 mm以上と判断され、血糖値を推定された群の測定結果を図11に、皮膚厚さ1. 2 mm未満と推定され、血糖値を推定された群の測定結果を図12に示す。また、対照例として、同一データを被験者を分類することなく、一律に皮膚厚さ1. 2 mmの血糖値推定に用いた検量式で血糖値推定を行った場合の結果を図9に示す。被験者を分類せず血糖値推定を行った場合の相関係数は0. 69で、被験者の分類を行った場合の相関係数は0. 93と0. 85であることから、本発明による定量精度の向上が確認できた。また、個人毎に検量式作成することなく血糖値の推定が可能となった。

【0056】本実施例では、皮膚厚さを実測する手段として超音波断層装置を用いたが、本発明はこれに限定するものではなく、断層像として計測しない超音波測定手法を用いて構わない。また、光コヒーレンストモグラフィーを用いて皮膚厚さの実測を行ってもよい。

【0057】超音波による皮膚厚さの測定は画像を用い

【0048】表皮層と真皮層との合計の厚さが1. 2 mm以上の被験者の血糖値を推定する検量式は、

1. 2 mm未満の被験者の血糖値を推定する検量式は、

て行う手法と、画像化せずに超音波の反射により距離を直接求める手法がある。従って、上記実施例のように断層画像を用いなくても超音波の反射信号を用いて皮膚厚さを求めることができる。

【0058】また、光コヒーレンストモグラフィーの代表的なものとして、低コヒーレンス干渉法と光周波数走査法がある。いずれの手法も数十 μm オーダーの分解能で生体の断層測定を可能としている。そして、近赤外レーザー光を前腕内側部に照射し、得られた皮膚断層画像から皮膚厚さを測定することができるものである。

—実施例2—

本実施例は測定した近赤外スペクトルより被験者の分類を行った例である。本実施例に用いた皮膚の近赤外スペクトルにより血糖値を推定するための装置は図1に示した装置とほぼ同様の装置を用いた。近赤外スペクトルの測定は、左手の前腕内側で行った。また、測定に用いた受発光プローブは従来の技術に示したものと同じ受発光ファイバー間が650 μm のものを用いた。

【0059】近赤外スペクトルを用いて行う被験者の分類は、主成分分析により行った。図13に主成分分析により被験者の分類を行った結果を示す。図13は、表皮層と真皮層との合計の厚さが1. 2 mm以上の被験者と、1. 2 mm未満の被験者が第2主成分(P C 2)により明確に分類できることを示している(図13の上部と下部)。

【0060】図14に第2主成分のローディングプロットを示す。第2主成分のローディングプロットは波長1728 nmと1769 nmに特徴的なピークを有し、このピークは図5に示した中性脂肪のピークと一致する。したがって、第2主成分の寄与の大きさは皮下組織(脂肪組織)への光の到達度と解釈でき、皮膚厚さの代用特性として主成分分析の分類が利用できることを示している。すなわち、皮膚厚さの異なる個体差は皮下組織への光の到達量の違いとなり、最終的に近赤外スペクトルの形状差として表れる。この近赤外スペクトルの形状差を主成分分析等の多変量解析を用いて分類することで、被験者の分類が可能である。多変量解析による分類は主成分分析に限らず、クラスタ分析、判別分析等の定性分析手法を利用することができる。

【0061】血糖値を推定する検量式は、実施例1と同様に2種類準備されている。皮膚の近赤外スペクトルによる血糖値の推定と、この測定値の測定精度を判断する

ための実測値の測定は以下の手順で行った。

- ① 近赤外スペクトルの測定を行う。
- ② 測定した近赤外スペクトルの主成分分析を行い、被験者の分類を行う。
- ③ 被験者の分類に応じた検量式を選択する。
- ④ 測定した近赤外スペクトルを選択した検量式に代入し、血糖値を推定する。
- ⑤ 血糖値の実測を行う。

【0062】この段階は実際の測定では必要ないが、本実施例での測定精度を検証するために実施した。

【0063】上記手順は被験者が一人に固定される場合、2回目以降は主成分分析する段階は省略し、分類された群の測定条件、検量式をそのまま用いてもよい。

【0064】本実施例での血糖定量の結果として、皮膚厚さ1.2mm以上と判断され、血糖値を推定された群の測定結果を図11に、皮膚厚さ1.2mm未満と推定され、血糖値を推定された群の測定結果を図12に示す。また、対照例として、同一データを被験者を分類することなく、一律に皮膚厚さ1.2mmの血糖値推定に用いた検量式で血糖値推定を行った場合の結果を図9に示す。被験者を分離せず血糖値推定を行った場合の相関係数は0.69で、被験者の分類を行った場合の相関係数は0.85と0.93であることから、本発明による定量精度の向上が確認できた。また、個人毎に検量式作成することなく血糖値の推定が可能となった。

一実施例3－

本実施例は予備的に測定した近赤外スペクトルより被験者の分類を行った例である。

【0065】本実施例に用いた皮膚の近赤外スペクトルにより血糖値を推定するための装置は図1に示した装置とほぼ同様の装置を用いた。予備的な近赤外スペクトルの測定は、血糖値を推定するために近赤外スペクトルを測定する同一部位である左手の前腕内側で行った。また、測定に用いた受発光プローブは図15に示すように、中心の受光ファイバー8の同心円状に受発光間距離300μmに6本の発光ファイバー7aと受発光間距離650μmに12本の発光ファイバー7bを配置したものを使いた。受発光間距離300μmと650μmからの発光は切り替え手段により切り替えられるようになっており、予備的な近赤外スペクトルの測定は受発光間距離650μmを用いて行った。

【0066】予備的な近赤外スペクトルを用いて行う被験者の分類は、実施例2と同様に主成分分析により行った。本実施例では、主成分分析によって表皮層と真皮層との合計の厚さが1.2mm未満と判断した場合は、発光の切り替え手段によって受発光間隔300μmの近赤外スペクトルを測定する。これは、皮膚厚さが薄い群については真皮層を適切に透過する光路を設定した方がより血糖値の推定精度が向上するためで、受発光間距離を狭めることで皮膚の深さ方向への到達度を浅くする効果

がある。

【0067】血糖値を推定する検量式は、他の実施例と同様に2種類準備されている。皮膚の近赤外スペクトルによる血糖値の推定と、この測定値の測定精度を判断するための実測値の測定は以下の手順で行った。

- ① 予備的な皮膚の近赤外スペクトルの測定を受発光間隔650μmで行う。
- ② 測定した皮膚厚さに基づいて、被験者の分類を行う。
- ③ 被験者の分類に応じた検量式を選択する。
- ④ 血糖値の実測を行う。

【0068】この段階は実際の測定では必要ないが、本実施例での測定精度を検証するために実施した。

- ⑤ 皮膚厚さを1.2mm未満と判断した場合、受発光間距離300μmで皮膚の近赤外スペクトルを測定する。皮膚厚さを1.2mm以上と判断した場合、①で測定した皮膚の近赤外スペクトルをそのまま利用する。
- ⑥ 測定した近赤外スペクトルを選択した検量式に代入し、血糖値を推定する。上記手順は被験者が一人に固定される場合、2回目以降は予備的な皮膚の近赤外スペクトルを測定する段階は省略し、分類された群の測定条件、検量式をそのまま用いてもよい。

【0069】本発明により従来の技術のような単一の測定条件でなく、個体差に応じて受発光ファイバー間隔を設定し、その分類に応じた検量式を準備することで定量精度の向上が可能である。また、個人毎に検量式作成することなく血糖値の推定が可能となった。

一実施例4－

本実施例は測定した近赤外スペクトルより被験者の分類を行った例である。本実施例に用いた皮膚の近赤外スペクトルにより血糖値を推定するための装置は図1に示した装置とほぼ同様の装置を用いた。近赤外スペクトルの測定は、左手の前腕内側で行った。また、測定に用いた受発光プローブは従来の技術に示したものと同じ受発光ファイバー間隔が650μmのものを用いた。

【0070】近赤外スペクトルを用いて行う被験者の分類は、近赤外スペクトルの1728nmでの吸光度(Ab1728)と1670nmでの吸光度(Ab1670)の比を用いて行った。すなわち、

$$Ab1728 / Ab1670 > \alpha \text{ の時は皮膚厚さ } 1.2 \text{ mm未満}$$

$$Ab1728 / Ab1670 < \alpha, Ab1728 / Ab1670 = \alpha \text{ の時は皮膚厚さ } 1.2 \text{ mm以上}$$

ここで α は定数と判断し、皮膚性状の分類を行い、他の実施例と同様に、事前に準備した皮膚性状に対応する検量式に近赤外スペクトルを代入して血糖値の算出を行う。

【0071】本発明により、近赤外スペクトルによる皮膚性状の分類を脂肪成分由來の特異吸収波長を利用して行その分類に応じた検量式を準備することで定量精度の

向上が可能である。また、個人毎に検量式作成することなく血糖値の推定が可能となった。

【0072】

【発明の効果】従来の技術では、個体差が大きい人間や生物の皮膚組織中の生体成分濃度を測定する場合に、通常、生体成分の定量を行う個体毎、あるいは測定部分毎に検量式を作成し定量分析を行うことが行われるが、本発明のように、被験者を皮膚性状に分類し、その分類毎に検量式を準備することで、個体差が大きい人間や生物の皮膚組織における生体成分濃度の定量、あるいはその成分濃度を代用特性とした特性値の定量を、個体毎、あるいは測定部分毎に検量式を作成することなくできるようになつた。それにより、個体毎あるいは測定部分毎に検量線を作成する場合での、測定対象である人や生物を長時間拘束する必要がなくなり、測定対象の人や生物の負担を軽減することができた。さらに、測定者にも検量のための式を作成する等の複雑な作業の必要がなくなり、負担を軽減することができた。

【0073】また、個体差を考慮する際に、その個体の属性を判断し最適な測定条件や検量式を選択することで測定精度を向上させることもができた。

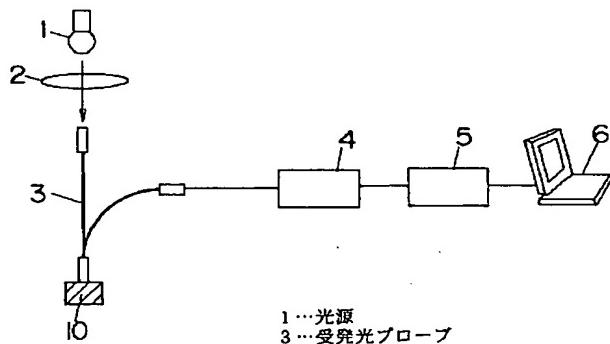
【図面の簡単な説明】

【図1】本発明及び従来例を示す概略図である。

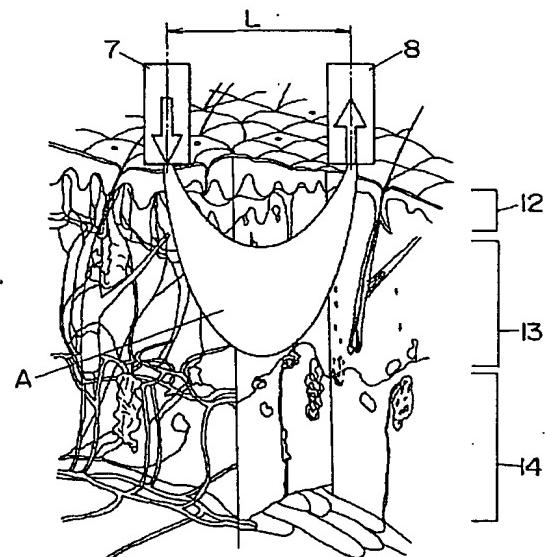
【図2】同上の皮膚組織の断面模式図及び真皮のスペクトル測定を示す概念図である。

【図3】同上の前腕内側部で測定した皮膚の近赤外スペクトルを示すグラフである。

【図1】



【図2】



【図4】同上の血糖値定量を行う検量式の回帰係数を示すグラフである。

【図5】同上の生体成分の吸収スペクトルを示すグラフである。

【図6】同上の受発光プローブを示す正面図である。

【図7】従来技術による血糖値測定結果を示すグラフである。

【図8】本発明の一つの検量式での複数の被験者の血糖値測定を行った結果を示すグラフである。

【図9】同上の一つの検量式での複数の被験者の血糖値測定を行った結果を示すグラフである。

【図10】同上の被験者の皮膚厚さを求めた超音波断層写真である。

【図11】同上の皮膚厚さ1.2mm以上の群に対して血糖値変動を求めた結果を示すグラフである。

【図12】同上の皮膚厚さ1.2mm未満の群に対して血糖値変動を求めた結果を示すグラフである。

【図13】同上の皮膚の近赤外スペクトルを主成分分析した結果を示すグラフである。

【図14】同上の主成分分析の第2主成分のローディングプロットである。

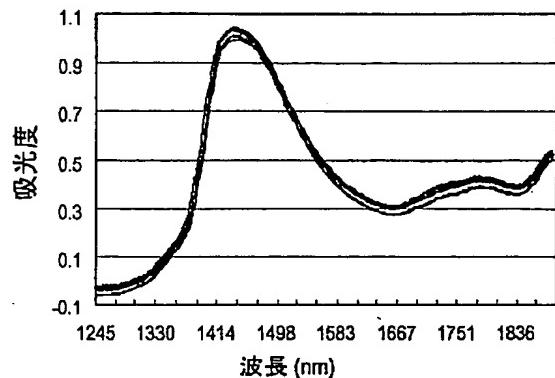
【図15】同上の実施例3に用いた受発光プローブを示す正面図である。

【符号の説明】

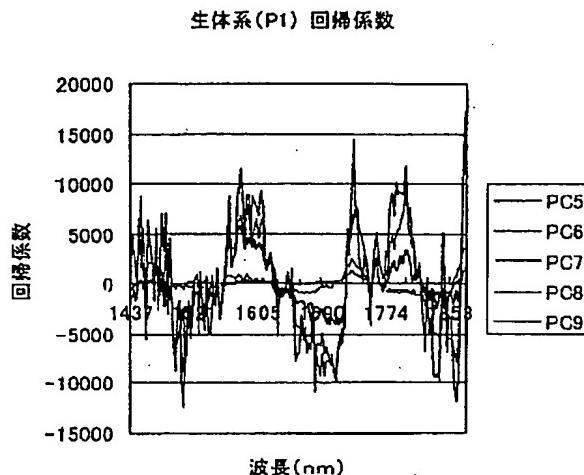
1 光源

3 受発光プローブ

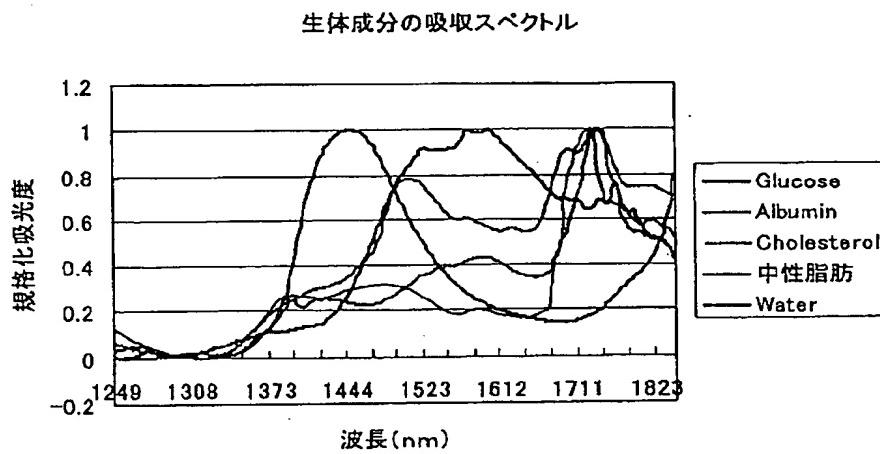
【図3】



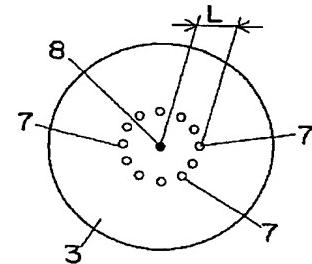
【図4】



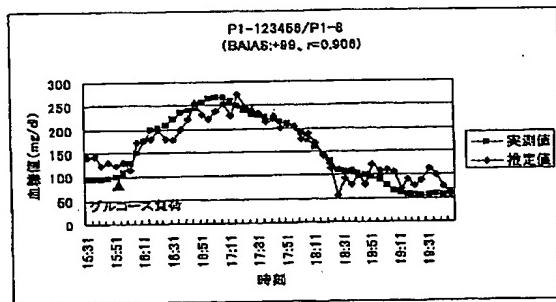
【図5】



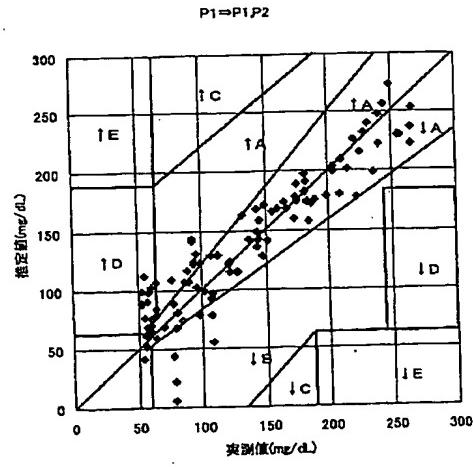
【図6】



【図7】

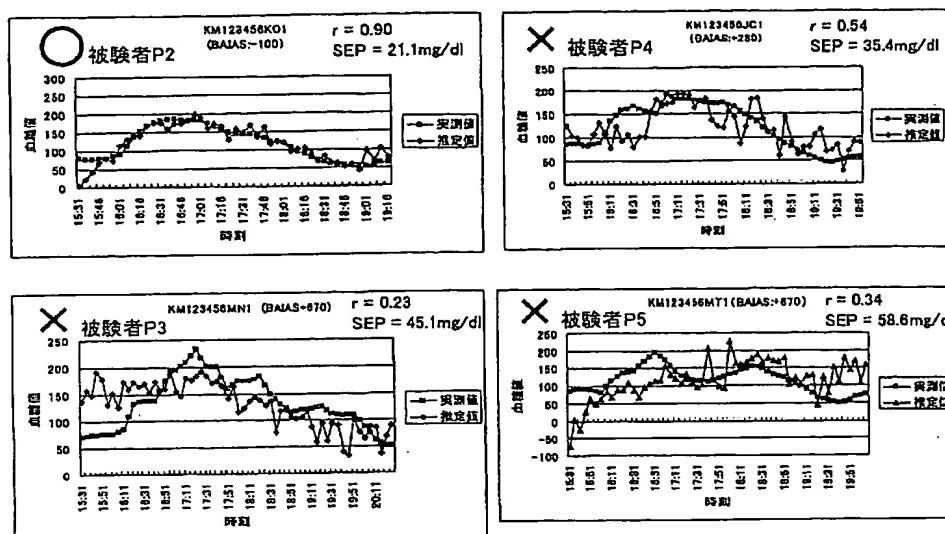


【図11】

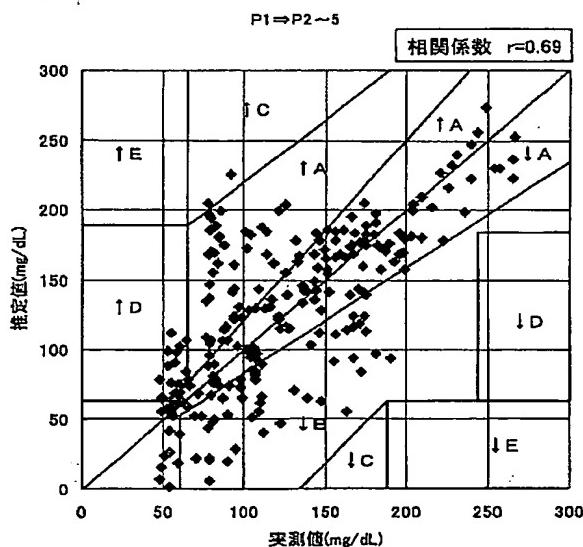


相関係数 r=0.93

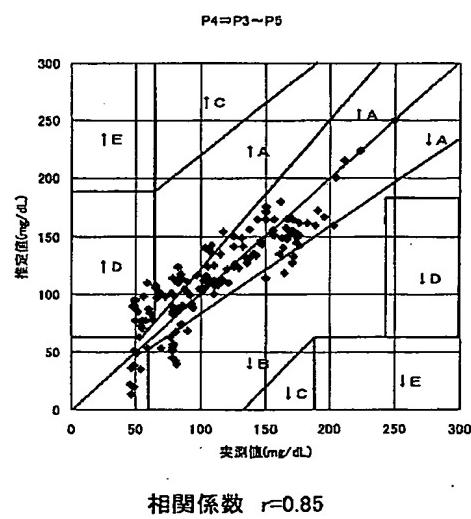
【図8】



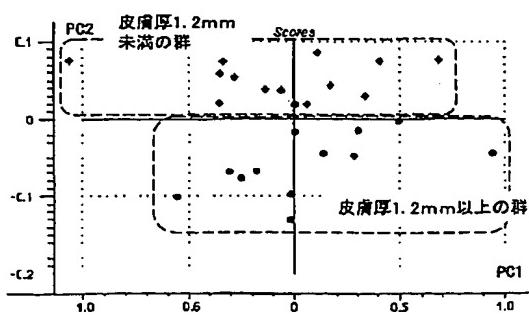
【図9】



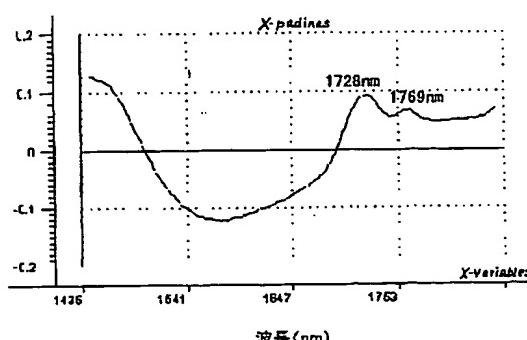
【図12】



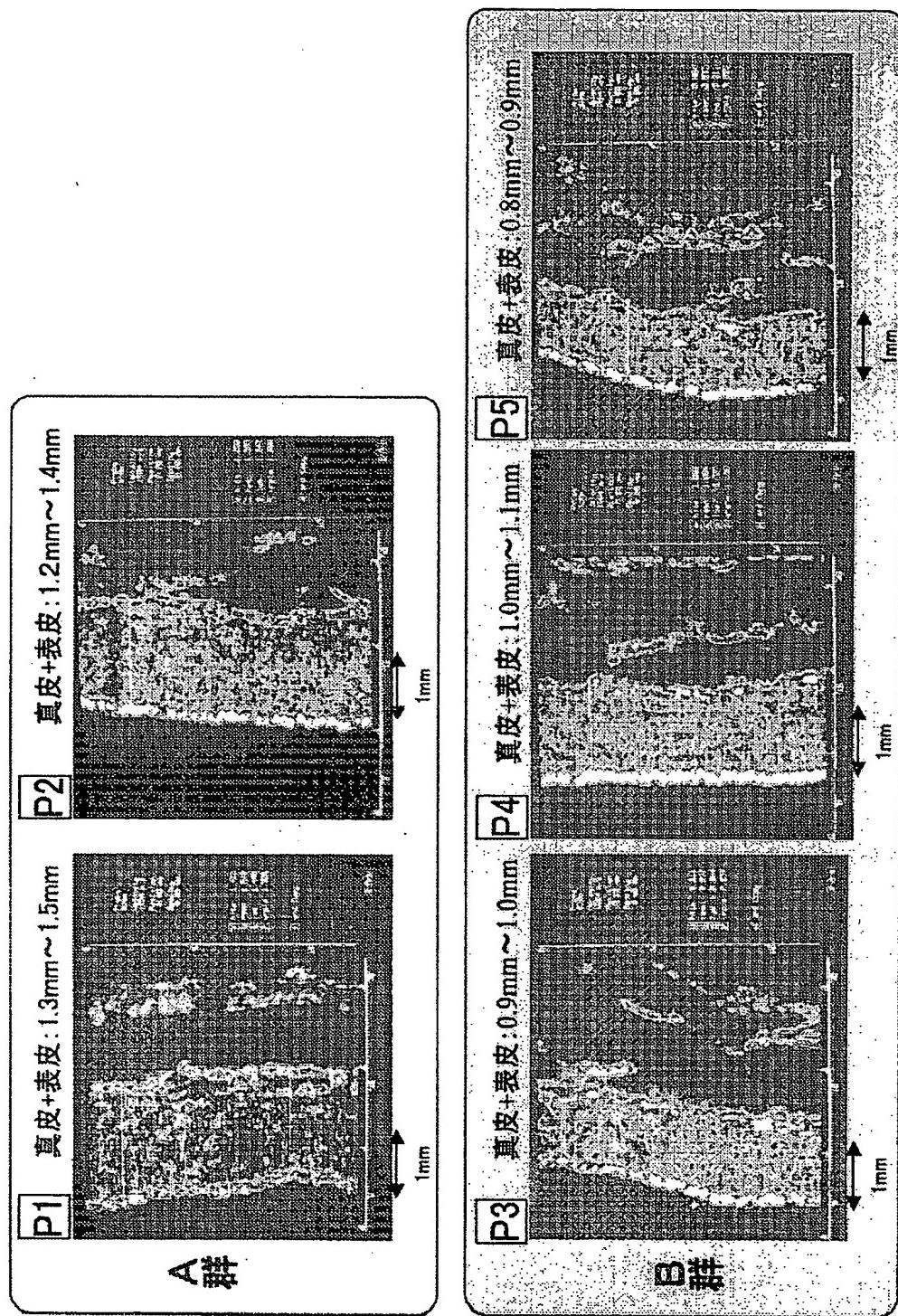
【図13】



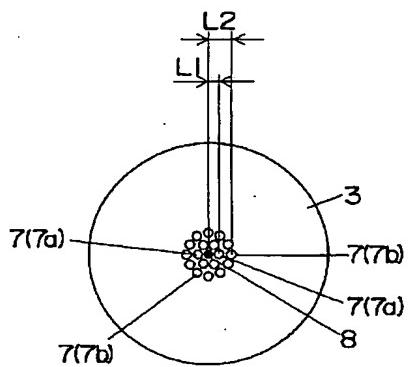
【図14】



【図10】



【図15】



フロントページの続き

Fターム(参考) 2G059 AA01 BB12 CC16 EE01 EE02
EE12 FF06 HH01 HH06 JJ05
JJ11 JJ13 JJ14 JJ17 KK04
MM02 MM12 PP10
4C038 KK10 KL05 KL07 KX02